



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 9/50</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 02834 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Mai 1986 (22.05.86)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP85/00585 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. November 1985 (02.11.85) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 34 40 288.8 (32) Prioritätsdatum: 5. November 1984 (05.11.84) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: GERGELY, Gerhard [AT/ AT]; Gartengasse 8, A-1050 Wien (AT). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GERGELY, Thomas [AT/AT]; GERGELY, Irmgard [AT/AT]; Gartengasse 8, A-1050 Wien (AT). (74) Anwalt: BÜCHEL, Kurt, F.; Austrasse 4, FL-9490 Va- duz (LI).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CH (europäisches Pa- tent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (euro- päisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Pa- tent), SU, US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht Mit geänderten Ansprüchen.</p>
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS IN THE FORM OF INSTANT GRANULES OR TABLETS, AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN IN FORM VON INSTANTGRANULATEN ODER - TABLETTEN, SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG (57) Abstract The preparation comprises at least one granular carrier material and a layer which envelops the carrier material and contains another mixture, whereby each carrier grain consists of a crystal or a homogeneous melting granule of a carbohydrate which preferably easily or rapidly dissolves, and whereby 5% to 15%, in particular 10%, of the material (in relation to the carrier grain) - and if necessary an explosive material - directly embedded in the surface of each grain or 10% to 50%, in particular 20% to 30% by weight of the material (in relation to the carrier grain) - and if necessary an explosive material - are anchored on the surface of each grain. The material is in particular a substance which irritates the mucous membrane, from the profene group - excluding ibuprofene -, whereby the profene particles are covered with a coating of fumaric acid and at least one pseudo-colloid, especially xanthane and/or maltodextrine. The surface of each carrier grain is wetted with a solvent - in particular water - preferably in a vacuum mixing drum, whereupon the grain surface is partly dried and the micronized material is applied and anchored on the grain surface during mixing. (57) Zusammenfassung Die Zubereitung weist wenigstens ein körniges Trägermaterial und eine das Trägermaterial umhüllende, andere Mischungbestandteile enthaltende Schicht auf, wobei jedes Trägerkorn aus einem Kristall oder einem homogenen Schmelzgranulat wenigstens eines - vorzugsweise leicht, bzw. schnell löslichen - Kohlehydrates besteht, und dass 5 bis 15, insbesondere etwa 10% des Wirkstoffes (auf Trägerkorn bezogen) - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - direkt in die Oberfläche jedes Kornes eingebettet, oder 10 bis 50, insbesondere etwa 20 bis 30 Gewichtsprozent (auf Trägerkorn bezogen) des Wirkstoffes - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - mit Hilfe einer Bindemittelschicht an der Oberfläche jedes Kornes verankert sind. Der Wirkstoff ist insbesondere eine schleimhautreizende Substanz aus der Gruppe der Profene - unter Ausschluss von Ibuprofen -, wobei die Profen-Partikel mit einem Ueberzug aus Fumarsäure und wenigstens einem Pseudokolloid, insbesondere Xanthan und/oder Maltodextrin, umhüllt sind. Die Oberfläche jedes Trägerkornes wird - vorzugsweise in einer Vakuummischtrommel - mit einem Lösungsmittel, insbesondere Wasser benetzt, worauf gegebenenfalls eine teilweise Antrocknung der Kornoberfläche erfolgt, worauf der mikronisierte Wirkstoff eingetragen und unter Mischen auf der Kornoberfläche verankert wird.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Pharmazeutische Zubereitungen in Form von Instantgranulaten oder -tabletten, sowie Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung, die wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff (unter Ausschluss von Ibuprofen), insbesondere einen unlöslichen oder langsam, bzw. schwer löslichen Wirkstoff enthält, und die wenigstens ein körniges Trägermaterial und eine das Trägermaterial umhüllende, andere Mischungsbestandteile enthaltende Schicht aufweist.

Bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen aus festen Wirkstoffen für die orale Applikation geht man meistens davon aus, die Wirkstoffe mit geschmacksverbessernden Füll- und gegebenenfalls Farb- und/oder Aromastoffen, diversen Hilfsstoffen, wie z.B. Schutzkolloiden, Sprengmitteln od. dgl. zu mischen, nötigenfalls zu granulieren, anschliessend auf gewünschte Korngrösse zu zerkleinern und sodann zu Tabletten zu verpressen, die dann gegebenenfalls noch dragiert werden. In diesen Tabletten liegt der Wirkstoff sogar bei bestmöglicher Mischung randomisiert vor.

In letzter Zeit beginnt sich allerdings mehr und mehr die Erkenntnis durchzusetzen, dass viele Arzneimittel zusammen mit einer grösseren Menge Wasser eingenommen werden sollen, insbesondere dann, wenn die zu verabreichenden Dosen grössere Mengen sind, wie z.B. 1000 mg eines Wirkstoffes pro Gabe. Man versucht daher, die Zubereitungen in die Form von Instantpulvern oder -tabletten, oder von Brausepulvern oder -tabletten zu bringen, die vor der Einnahme in Wasser - ohne oder mit Entwicklung von Kohlensäure - gelöst oder suspendiert werden.

Die Resorption von Wirkstoffen durch den menschlichen Körper stellt ein Verteilungsproblem dar. Wenn Wirkstoffe, die in geringen Mengen vorliegen, optimal an den Körper

- 2 -

herangebracht werden sollen, dann ist es zweckmässig, diese vorzuverdünne oder aufzulösen, da damit die für die Resorption durch den Körper zur Verfügung stehende Oberfläche des Wirkstoffes vergrössert, bzw. besser ausgenützt wird. Beispielsweise würde Eisengluconat, wenn es nicht in Wasser aufgelöst wird, die Magenschleimhaut angreifen und zu Nebenerscheinungen führen.

Bei Antibiotika oder allen wasserunlöslichen Stoffen sollte z.B. die Substanz, um besser resorbiert zu werden, im Wasser in feinsten Form suspendiert werden.

Bei der Herstellung von Instantpulvern oder -tabletten aus unlöslichen oder schwerlöslichen, gegebenenfalls bitter schmeckenden Wirkstoffen ergeben sich dabei die verschiedensten Probleme. Zum einen ist es durch die verschiedene Korngrösse der einzelnen Bestandteile der Mischung oft schwierig, sie exakt zu dosieren. Zum anderen zerfallen bei der Verwendung von leichtlöslichen Zuckern (zwecks Geschmacksverbesserung) Tabletten trotz des Einbaues von Sprengmitteln nur sehr langsam, weil die an der Oberfläche entstehende konzentrierte Zuckerlösung die Kapillaren des Sprengmittels verstopft und daher seine Wirkung zunichte macht oder zumindest sehr verlangsamt.

Die Erfindung hat sich daher zur Aufgabe gestellt, ein System zu schaffen, das die Herstellung von Instantgranulaten oder -tabletten so verbessert, dass Dosierungsprobleme der einzelnen Komponenten bei der Herstellung vermieden werden und die Granulate oder Tabletten in Wasser von Raumtemperatur innerhalb von 20 bis höchstens 40 Sekunden zerfallen, bzw. sich lösen. Dies wird durch die im Kennzeichen des Anspruches 1 gegebenen Massnahmen erreicht. Dabei liegen die Wirkstoffe nicht mehr randomisiert vor,

sondern sind auf der Kornoberfläche kontrolliert verteilt und fixiert. Der Trägerstoff liegt vorzugsweise in einer Korngrösse von 0,2 bis 0,5 mm vor.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Zubereitung ermöglicht nun die Erzielung einer Suspension in Kontakt mit Wasser nahezu automatisch, indem nämlich die allfälligen Kolloide und der Wirkstoff in Wasser mit Hilfe des Sprengmittels von der Oberfläche des Kohlehydrat-Trägerkornes abgesprengt werden.

Speziell bei hohen Dosen ist das System interessant, weil eine Tablette, die beispielsweise ein halbes Gramm oder ein Gramm Antibiotikum enthält, zumindest 1 bis 2 Gramm schwer sein muss. Diese Tablette ist bereits schwer einzunehmen. Ausserdem würde sie beim Einnehmen zu Resorptionsproblemen führen, da im Magen/Verdauungstrakt eine zu hohe lokale Konzentration an Wirkstoff entsteht.

Bringt man das Produkt aber in Instant-Form ein, d.h. in Wasser suspendiert, dann entstehen keinerlei Verteilungsprobleme, es erfolgt auch eine raschere Resorption durch die grössere Oberfläche und vor allem ist das Produkt wesentlich angenehmer einzunehmen. Speziell Kinder und alte Leute ziehen ein Getränk einer Tablette vor.

Man hat zwar bereits vorgeschlagen (DE-OS 3434774), auf beispielsweise Zitronensäurekristalle mikronisiertes Calciumcarbonat mit Hilfe einer Reaktions-Zwischenschicht aus Kalziumzitrat aufzubringen; doch sind dabei sowohl die Problematik (Herstellung einer natriumfreien oder -armen Brausemischung), wie auch die Massnahmen (Reaktionsprodukt aus Träger und Brause-"Wirkstoff" als Bindeschicht) grundsätzlich verschieden. Auch das Beschichten von aus schwerlöslichen Kolloiden oder Pseudokolloiden bestehenden Trägersubstanzen mit in einem Lösungsmittel suspendierten Wirkstoffen ist schon vorgeschlagen worden (AT-PS

368.880); dabei treten erst recht andere Probleme und Massnahmen auf, als wenn ein leichtlöslicher Träger, wie z.B. ein Zucker, zuerst mit einem Bindemittel beschichtet und anschliessend auf dem Bindemittel der Wirkstoff niedergeschlagen wird.

Als Trägerstoff kommen erfindungsgemäss lösliche Kohlehydrate in Betracht, wie beispielsweise Kristallzucker, Sorbitol, Xylitol, geschmolzenes Mannitol, etc. Der Träger soll möglichst in einer gleichmässigen Grösse vorliegen. Seine Oberfläche soll regelmässig sein und darf keinen Staub enthalten.

Bisher wurden Instantgranulate unter anderem auf Basis von Pellets aufgebaut. Dies hat jedoch mehrere Nachteile: Pelletisieren ist ein unnötiger Schritt, der den Herstellvorgang verteuert und verlangsamt; er bringt mehr Bindemittel als erwünscht oder als nötig ein; Pellets sind - u.a. aus diesem Grund - schwerer löslich als Kristalle; Kristalle oder gemahlenes Schmelzgranulat haben eine unregelmässigere und damit grössere Oberfläche für die Verankerung von Wirkstoffen als die in aller Regel etwa kugelförmigen Pellets.

Auf der Oberfläche jedes Trägerkornes sind nun der Wirkstoff - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - verankert, und zwar mit oder ohne Zuhilfenahme einer Bindemittelschicht. Eine solche Ueberzugsschicht auf jedem Trägerkorn enthält z.B. Dextrin, Polyvinylpyrrolidon oder dergleichen Bindemittel, und/oder Kolloide, wie Alginat, Xanthangummi, Gelatine, Maltodextrin od.dgl. und bewirkt übrigens unter anderem die Verlangsamung der Auflösung des Zuckerornes; anschliessend wird auf der noch feuchten Schicht mikronisierter Wirkstoff verankert. Arbeitet man nur mit Wasser (und gegebenenfalls Äthanol), dann gelingt es, etwa 5 bis 15, insbesondere etwa 10 Gewichtsprozent (auf

Trägerkorn bezogen) des mikronisierten Wirkstoffes (und gegebenenfalls ein Sprengmittel) auf der Trägerkornoberfläche zu verankern. Will man 10 bis 50, insbesondere wie oft gewünscht etwa 20 bis 30 Gewichtsprozent verankern, bedient man sich der erwähnten Bindemittelschicht.

Die Schichtdicke des Bindemittels, die auf dem Träger erzeugt wird, hat eine Stärke von 4 bis 20 micron. Solche Schichten können aber mehrmals aufgetragen werden, so dass auch Schichtdicken, insbesondere bei gleichzeitiger Verankerung grösserer Wirkstoffmengen, von 50 bis 200 micron um den Carrier herum möglich sind.

Gleichzeitig oder anschliessend kann wie erwähnt auch ein Sprengmittel mit aufgebracht werden, das beim Kontakt mit Wasser die Schicht absprengt, so dass die Wirkstoffe, allenfalls begünstigt durch Schutzkolloide, suspendiert werden. Dabei geht dann gleichzeitig bzw. anschliessend der Zucker in Lösung, so dass am Ende des Vorganges nach 20-30 Sekunden und Rühren mit einem Löffel eine wohl-schmeckende Suspension eines Wirkstoffes in Wasser entsteht. Als Sprengmittel kommen in an sich bekannter Weise z.B. native Stärke, wie Maisstärke; Mikrozellulose; oder auch quervernetztes Polyvinylpyrrolidon in Frage. Wichtig ist natürlich, dass die Bindemittelschicht - soferne überhaupt ein Bindemittel verwendet wird - möglichst dünn, wasserlöslich oder gut wassersuspendierbar ist, damit die Wirkung des Sprengmittels in Wasser nicht aufgehoben ist.

Die Struktur kann weiters noch Puffer zur Stabilitätserhöhung des Wirkstoffes, Farbstoffe zur Herstellung gefärbter Lösungen, Süsstoffe, etc. enthalten. Weitere Begleitstoffe zu diesem Trägersystem sind Aromastoffe und Trocknungsmittel. Beispiele dafür sind verkapselte Aromen, die ebenfalls in der Grösse des Endproduktes, vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mm, vorliegen müssen, damit beim Verfüllen der

Mischungen keine Entmischung stattfindet und die Produktuniformität gewahrt bleibt. Auch können Natriumsulfat und/oder -karbonat in grobkörniger Form beigelegt werden, die beim Verpacken und beim Lagern das System trocken halten.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung ist im Kennzeichen des Anspruches 8 beschrieben. Es besteht im wesentlichen darin, dass zunächst im Vakuum die Luft an der Oberfläche des Trägers entfernt wird, um einen intensiven Kontakt zwischen der nachfolgenden Schicht und dem Träger herzustellen. Auf diesen hochevakuierten Träger wird sodann ein Lösungsmittel, vorzugsweise mit einem Bindemittel, beispielsweise Wasser mit einem Dextrin, Polyvinylpyrrolidon, etc. aufgebracht; dadurch wird der Zucker oberflächlich angelöst, so dass auf seiner Oberfläche ein Film entsteht, der aus einer konzentrierten Lösung des Trägers mit bereits eingebautem Bindemittel und/oder Kolloid besteht. In aller Regel muss vor, während und/oder nach dem Aufbringen der Oberflächenschicht die Trägermasse durch Mantel- oder Direktheizung aufgewärmt werden, damit das Lösungsmittel leichter verdampft und man zu besser klebrigen - weil höher viskosen - höheren Konzentrationen in der Oberflächenschicht kommt. Auf diese klebende Oberfläche wird sodann die Wirkstoffkomponente mit gleichzeitiger oder nachfolgender Sprengmittelzugabe aufgebracht.

Nachdem die Schichte durch entsprechende technische Massnahmen gleichmässig auf dem Träger verteilt ist, wird durch Anlegen von Vakuum getrocknet. Handelt es sich um feuchtigkeitsempfindliche Stoffe, so wird vorzugsweise zur Entfernung der Restfeuchtigkeit eine Zusatzheizung verwendet.

- 7 -

Erst anschliessend können die erwähnten Zusatzstoffe, wie Aromen und Trocknungsmittel, hinzugefügt werden, und es entsteht ein absolut gleichförmiges, leicht rieselfähiges und leicht verpackbares Produkt, das übrigens unter Verwendung an sich bekannter hydrophiler Gleitmittel natürlich auch zu Instant- bzw. gegebenenfalls Brausetabletten verpresst werden kann.

Das erfindungsgemässe System kann aber nicht nur mit Wasser und/oder Aethanol aufgebaut werden. Wenn Wirkstoffe auf den Träger aufgetragen werden sollen, die wasserempfindlich sind, kann man folgendermassen vorgehen:

Ein Gemisch aus Fett und einem Emulgator wird aufgeschmolzen und auf den - vorzugsweise in einer evakuierten Mischtrommel befindlichen - Träger aufgetragen, der soweit erwärmt sein muss, dass es nicht zur Verfestigung des Fettgemisches kommt. Dieses wird sich dann im Vakuum (durch Luftausschluss) gleichmässig verteilen und eine Schichte von Fett mit Emulgator an der Oberfläche des Trägers aufweisen. Auf diese Schichte kann nun der wasserempfindliche Wirkstoff - wie in vorhergehender Weise gegebenenfalls auch zusammen mit einem Sprengmittel - aufgebracht und verteilt werden, wobei beim langsamen Verfestigen des Fetts mit dem Emulgator durch Abkühlen und weiterfolgendem Rühren der Wirkstoff an dem Träger fixiert wird.

Die erfindungsgemässe Zubereitung ist auch in besonders vorteilhafter Weise dazu geeignet, ein Mischsystem mit Brausewirkung herzustellen. Will man beispielsweise ein Multivitamin-Mineral-Präparat herstellen, bei dem die Mineralien die Beständigkeit von Vitaminen stören, ist folgender Weg gangbar:

Man stellt ein Trägersystem her, das vermittels eines Brausezusatzes, vorzugsweise aus Calciumcarbonat und/oder Natriumcarbonat mit Zitronensäure, an der Oberfläche der Zuckerkrystalle oder auch an der Oberfläche von z.B. Zitronensäurekrystallen ein Trägerbrausesystem darstellt. In diesem System können diejenigen Mineralien untergebracht werden, die mit ihm kompatibel sind, also beispielsweise Eisensalze, Calciumsalze, Magnesium und dergleichen.

Dabei kann vorgesehen sein, dass die Brausemischung Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekrystalle gebildet ist.

Um die für diesen Vorgang empfindlichen Vitamine in das System einzubringen, verfährt man wie oben geschildert bei den Zucker- oder Sorbitolträgern, indem man die Vitamine vermittels Binde- und Sprengmittel auf einen Kohlehydratträger aufbringt.

Da beide Systeme in denselben Teilchendimensionen hergestellt werden können (vorzugsweise 0,2 bis 0,5 mm), können sie zusammengemischt werden und entmischen sich beim Abpacken in Sachets nicht.

Es ist auch bekannt, dass es Wirkstoffe gibt, die aus einer in Mund- und Rachenhöhle stark schleimhautreizenden Säure bestehen bzw. einen diesbezüglich stark reizenden Säurerest aufweisen. Derartige, im übrigen schwer- bis unlösliche Wirkstoffe sind die Profene (generischer Name), meist Propionsäure- oder auch Benzenderivate, von denen Abkömmlinge mit verschieden starker Reizwirkung bekannt sind. Unter der Bezeichnung Profen werden hier wie im folgenden alle schwer- bzw. unlöslichen Substanzen ähnlicher Struktur - unter Ausschluss von Ibuprofen - mit im vorbe-

schriebenen Sinne stark schleimhautreizenden Säureresten etc. verstanden.

Die Profene sind Wirkstoffe, die zur Rheuma- und Arthritisebekämpfung zunehmende Bedeutung gewonnen haben. Sie sind meist in Wasser unlöslich, haben aber einen sehr unangenehmen Geschmack. Insbesondere werden die Schleimhäute der Speiseröhre gereizt, offensichtlich insbesondere einerseits durch die Zusammensetzung, andererseits durch die Konsistenz. Ebenfalls literaturbekannt ist, dass die Profene gastro-intestinales Bluten hervorrufen können, ähnlich wie die Acetylsalicylsäure, insbesondere wenn die Substanzen in höherer Konzentration, sei es in Form einer Tablette oder einer Kapsel, an die Magenwand geraten. Es ist daher ein therapeutischer Vorteil, wenn diese Substanzen bereits vor Einnahme in Wasser suspendiert werden, so dass sich lokale Ueberkonzentrationen im gastro-intestinalen Trakt nicht mehr entwickeln können. Diese Suspendierung in Wasser ist aber aus geschmacklichen Gründen ohne zusätzliche Massnahmen nicht möglich, da Teile des Wirkstoffes im Mund und an der Speiseröhre hängenbleiben und dort zu kratzenden und reizenden Geschmackssensationen führen.

Der Erfindung liegt nun ausserdem die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung anzugeben, welche den vorstehend beschriebenen negativen geschmacklichen Effekt beseitigen und die problemlose orale Einnahme von an sich schleimhautreizenden Arzneimitteln gewährleistet.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die Partikel der schleimhautreizenden Substanz mit einem Ueberzug aus Fumarsäure und wenigstens einem Pseudokolloid, wie z.B. Xanthan und/oder Maltodextrin umhüllt sind. Vorzugsweise wer-

den dann die umhüllten Partikel ihrerseits erfindungsgemäss auf Trägerkörner aus Kohlehydrat aufgebracht.

Das erfindungsgemäss vorgeschlagene Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung der erfindungsgemässen Art ist dadurch gekennzeichnet, dass die Profenpartikel in einer Vakuummischmaschine unter Vakuum mit dem Ueberzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschliessend vakuumgetrocknet werden.

Dabei kann insbesondere vorgesehen sein, dass zunächst das Profen und das Pseudokolloid bzw. die Pseudokolloide mit Wasser in der Vakuummischmaschine bei einem Druck von ca. 0,1 bar gemischt werden; und dass nach Antrocknen auf ca. 0,2 bar die Fumarsäure zugegeben wird, woraufhin das völlige Trocknen erfolgt.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass der negative geschmackliche Effekt der bisherigen Profenpräparate dadurch beseitigt werden kann, dass man die Profenpartikel mit wenigstens einem Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt; dadurch wird bei gleichzeitiger Anwesenheit von Fumarsäure, die einen niedrigeren pH-Wert aufweist, der negative Geschmackeffekt verhindert; die Pseudokolloide bewerkstelligen lediglich die Funktion der Verklammerung des wasserunlöslichen Profens mit der schwer löslichen Fumarsäure. Die Herstellung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung bzw. die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens erfolgen dabei im übrigen zweckmässiger- und vorteilhafterweise mittels einer Vakuummischmaschine und mittels eines Verfahrens, wie es Gegenstand der DE-OS 3434774.7 ist, auf die zur ergänzenden Erläuterung des Erfindungsgedankens insoweit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

Beispiel 1:

80 Teile Griesszucker der Korngrösse 0,5 bis 0,2 mm werden mit 1,5 Teilen Natriumcyclamat in einen auf 80 Grad C vorgeheizten Vakuumischer eingesaugt. Eine Lösung bestehend aus 70%igem Aethylalkohol und 2 bis 3 Teilen Polyvinylpyrrolidon wird nach dem Evakuieren in den Vakuumischer eingesaugt und 3 Minuten schwingend gemischt, um die darin befindlichen Trägerkörner zu benetzen. Es werden dann 11 Teile Tryptophan eingesaugt, unter schwingendem Mischen während 5 Minuten verteilt und an der Oberfläche des Trägers aufgebracht. Anschliessend wird vakuumgetrocknet bis zu einem Endwert von 15 mbar und sodann mit 0,6 Teilen Orangenaroma und 7 Teilen Zitronensäure, die sich beide in der Korngrösse von etwa 0,5 bis 0,3 mm an den umhüllten Träger angleichen sollen, gemischt. Diese Art der Zubereitung ist insbesondere für die bei Tryptophan meist erforderliche hohe Dosierung zweckmässig.

Beispiel 2:

Für ein Multivitamin-Mineral-Brausegranulat werden die beiden Phasen getrennt hergestellt.

a) Herstellung der mineralhaltigen Brausephase:

In einen Vakuummischkessel mit einer Manteltemperatur von 80 Grad C werden 48 Teile kristallisierte Zitronensäure, 6 Teile Trinatriumzitat, 2 Teile Vitamin C, alle mit der Korngrösse 0,1 bis 0,4 mm, als Carrier mit 0,6 Teilen Saccharin und den Mineralsalzen, wie z.B. 0,6 Teilen Eisengluconat, 0,01 Teilen Natriumfluorid und gewünschtenfalls Farbstoffen, in den Vakuumgranulator eingesaugt und unter Mischen auf 50 Grad C aufgeheizt. Sodann wird eine Lösung von 2 Teilen pulverisierter Zitronensäure in 0,7 Teilen Wasser hergestellt und mit 1 Teil Aethanol gemischt. Die aufgeheizte Masse wird evakuiert; anschliessend saugt man die Lösung ein und verteilt unter schwingendem Mischen während 5 Minu-

ten auf dem Carrier. Sodann bringt man 6 Teile gefälltes Calciumcarbonat, 2 Teile Magnesiumoxyd und 4 Teile Natriumcarbonat ein, und verteilt unter Mischen während 2 bis 5 Minuten die Substanzen auf dem Carrier; anschliessend wird die Masse mittels Vakuum 20 Minuten lang getrocknet. Abschliessend werden 9 Teile Natriumcarbonat und 2 Teile Orangenaroma zugemischt, und die Masse wird über eine Siebvorrichtung ausgetragen.

b) Herstellung der Vitaminphase:

95 Teile Kristallzucker der Korngrösse 0,1 bis 0,4 mm werden in einen vorgeheizten Vakuummischer eingebracht und auf 40 Grad aufgeheizt. Anschliessend evakuiert man und benetzt die Masse mit einer Lösung, die in 1,4 Teilen Aethanol und 0,8 Teilen Methylenchlorid 0,03 Teile Vitamin-A-Palmitat, 0,3 Teile Vitamin-E-Acetat und 0,4 Teile Polyvinylpyrrolidon enthält. Auf die benetzten Zuckerkristalle wird die gewünschte Mischung fester Vitamine mittels schwingendem Rühren aufgebracht; anschliessend werden die Lösungsmittel im Vakuum weggetrocknet.

Die beiden Phasen werden anschliessend in der gewünschten Relation zusammengemischt.

Beispiel 3:

80 bis 90 Teile Kristallzucker der Korngrösse 0,6 bis 0,2 mm werden in einem Vakuummischer mit Mantelheizung auf 80 Grad aufgeheizt. Inzwischen wird eine Schmelze aus 3 Teilen gehärtetes Rhizinusöl und 0,1 bis 0,2 Teilen eines Emulgators (z.B. "Emulgin B1" der Firma Henkel, ein Cetylstearylalkohol mit einem Erstarrungsbereich zwischen 32 und 37 Grad C) hergestellt. Die Schmelze wird in die Mischtrommel eingebracht und die Manteltemperatur auf 60 Grad C abgekühlt. Inzwischen verteilt sich unter schwin-

gendem Mischen die Schmelze auf der Oberfläche der Zuckerkristallkörner. Anschliessend gibt man unter weiterem schwingendem Mischen 7 Teile Amoxicillintrihydrat zu, schaltet die Kühlung ein und kühlt die Manteltemperatur auf 30 Grad ab, wobei die Masse bis auf 65 Grad abkühlt und die Schmelze erstarrt. Unter auflockerndem Mischen wird sodann 1 Teil Kokosaroma zugemischt und die Masse anschliessend durch eine Siebmaschine ausgetragen.

Beispiel 4:

Es kann auch ein in einer Matrix eingebetteter Wirkstoff, im vorliegenden Fall Acelastinbase, nach dem erfindungsgemässen Prinzip in einem Getränk optimal suspendiert werden. 92 Teile Kristallzucker der Korngrösse 0,5 bis 0,2 mm werden mit 0,1 Teilen Saccharin in einen vorgeheizten Vakuummischer eingebracht und unter Rühren auf 50 Grad C aufgeheizt. Eine 50%ige Zuckerlösung (Festsubstanz 1,5 Teile Zucker) wird nach dem Evakuieren in den Vakuumkessel eingesaugt und auf den Zuckerkristallen während 5 Minuten verteilt. Sodann werden 0,3 Teile der Wirkstoffmatrix eingebracht, die aus 25 Teilen Schellack, 6 Teilen Eudragit (ein Polymetacrylsäureester der Firma Röhm Pharma) und 4 Teilen Acelastinbase besteht, und an der Oberfläche des Trägers angeklebt. Anschliessend wird mit je 2 Teilen Maisstärke, Maltodextrin und Xanthangummi die Oberfläche abgedeckt und sodann unter langsamem Rühren bis zu einem Ende von 15 mbar Vakuum getrocknet. Abschliessend werden 1 Teil Zitronenaroma und 2 Teile Natriumsulfat als Trocknungsmittel zugefügt, die in der Korngrösse dem Träger entsprechen.

Beispiel 5:

85 Teile Instant Sorbitol (sprühgetrocknetes Sorbit einer Korngrösse von 0,4 bis 0,1 mm) werden in einen auf 70 Grad C vorgeheizten Vakuummischer eingesaugt. Eine Lösung von 4 Teilen Karion flüssig, in der der Farbstoff gelöst ist, wird in den Vakuummischer eingesaugt und 5 Minuten lang verteilt, um den darin befindlichen Carrier zu benetzen. Es werden dann 5 Teile Ampicillin anhydr. in den Mischer eingebracht und unter schwingendem Rühren an der Oberfläche des Trägers fixiert. Anschliessend werden auf die noch feuchte Oberfläche 1,5 Teile Karayagummi, 1,5 Teile Carboxymethylcellulose und 1 Teil Maisstärke aufgebracht. Sodann wird unter langsamem Rühren unter Vakuum auf einen Endwert von 15 mbar getrocknet. Zum Schluss fügt man der Masse 0,1 Teile Bananenaroma und 2 Teile Natriumsulfat zu.

Beispiel 6:

80 Teile geschmolzenes Mannitol, das anschliessend auf 0,4 bis 0,1 mm Korngrösse gemahlen wurde, werden in einem Vakuummischer mit Mantelheizung auf 50 Grad C aufgeheizt. Eine Lösung, bestehend aus 3 Teilen Zucker, 3 Teilen Wasser und 0,3 Teilen Maltodextrin, wird nach dem Evakuieren in den Vakuummischer eingesaugt und auf dem Träger durch Rühren 3 Minuten lang verteilt. Es werden sodann 7 Teile Erythromycinsuccinat in den Vakuummischer eingesaugt und unter schwingendem Mischen 5 Minuten lang an der Carrieroberfläche verteilt. Der Wirkstoff ist so unlöslich, dass er aus der Bindemittelschicht beim Kontakt mit Wasser von selbst abspringt; daher kann er ohne Sprengmittel verarbeitet werden. Anschliessend werden 1,5 Teile Maltodextrin und 1,5 Teile eines Alginates auf die Trägeroberfläche aufgebracht; sodann wird unter langsamem Rühren bis zu einem Endwert von 20 mbar Vakuum getrocknet. Unter langsamem

Mischen werden sodann 0,1 Teile Orangenaroma und 2 Teile Natriumsulfat zugemischt.

Beispiel 7:

In einem beheizbaren Vakuummischer werden 40 Teile Kristallzucker, 2 Teile Natriumphosphat, 6 Teile Natriumcitrat in gleicher Korngrösse und die gewünschte Menge Süsstoffe eingesaugt und unter Mischen auf 50 Grad C aufgeheizt. Vor dem Einsaugen der Lösung, bestehend aus: 0,3 Teilen Dextrin, 3 Teilen Zucker, 1,5 Teilen Alkohol und 2 Teilen Wasser, wird evakuiert, die Lösung sodann auf dem Carrier durch Mischen verteilt und sodann an der benetzten Carrier-Oberfläche 14 Teile Carbocistein angeklebt. Anschliessend werden 3 Teile Dextrin, 3 Teile Alginat, 0,6 Teile Polyvinylpyrrolidon sowie 3 Teile Maisstärke eingesaugt und die Oberfläche der Kristalle damit abgedeckt. Sodann wird das Produkt vakuumgetrocknet und abschliessend übliche Trockenmittel, Aromen, Stabilisierungsmittel und die restlichen Begleitstoffe zugemischt.

Beispiel 8:

200 Teile Suprofen werden mit einer Lösung von 10 Teilen Xanthan und 10 Teilen Maltodextrin in 50 Teilen Wasser behandelt; vor dem völligen Trocknen in Vakuum bei ca. 200 mbar werden 20 Teile Fumarsäure zugesetzt. Es entsteht nach dem völligen Trocknen ein Granulat, das auf eine Korngrösse von ca. 0,1 mm oder darunter gemahlen wird.

Diese Teilchen können nun nach der erfindungsgemässen Instant-Technologie auf Kristallzucker aufgebracht werden, wobei vorzugsweise die 10 bis 15-fache Menge Zucker angewendet wird und die doppelte Menge Zitronensäure hinzugefügt werden kann.

Stellt man ein derartiges Gemisch auf eine Einzeldosis von 200 mg Suprofen her, dann entsteht bei geeigneter Aromatisierung ein angenehmes Getränk, das keinerlei Sensationen auf die Schleimhäute mehr ausübt.

Beispiel 9:

Dasselbe System, wie vorher geschildert, kann verbessert werden, indem man eine Brausemischung von Zitronensäure und Calciumcarbonat beifügt.

Man lässt 50 Teile Zitronensäure mit 50 Teilen Calciumcarbonat im Vakuum reagieren, indem man 5 Teile 50 %igen Äthylalkohols hinzufügt. Dieser Brauseteil wird getrocknet und dem Beispiel 8 in 5-facher Menge zum Suprofen hinzugefügt.

Ein so hergestelltes Produkt zeigt einen selbstsuspendierenden Effekt einer langsamen Brausemischung, wobei offensichtlich die vorhandenen Kalziumionen einen weiteren verbessernden Effekt auf den Geschmack des Suprofen ausüben.

Beispiel 10:

3000 Teile Feinkristallzucker werden mit einer Lösung von 60 Teilen Wasser und 40 Teilen Maltodextrin bei 60 Grad C versetzt; die Lösung wird im Vakuummischkessel gleichmässig auf dem Kristallzucker verteilt.

Sodann werden 200 Teile Naproxen auf der Oberfläche des Zuckers verteilt und 20 Teile Fumarsäure aufgebracht. Nach deren völligem Verteilen wird auf 50 mbar getrocknet, und man bringt feinpulverisierte Zitronensäure der Korngrösse unter 100 micron ein, mit der man die Oberfläche des Trägers abdeckt. Anschliessend trocknet man mittels Vakuum auf 10 mbar.

- 17 -

Nach Zufügen gewünschter Mengen von Süsstoffen und Aromen entsteht ein gleichmässiges Granulat, das auf eine Einzeldosis von 200 bis 400 mg Naproxen in Einzelbeuteln verpackt werden kann.

P A T E N T A N S P R U E C H E

1. Wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff insbesondere einen unlöslichen oder schwer, bzw. langsam löslichen Wirkstoff (unter Ausschluss von Ibuprofen) enthaltende Zubereitung, die wenigstens ein körniges Trägermaterial und eine das Trägermaterial umhüllende, andere Mischungsbestandteile enthaltende Schicht aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Trägerkorn aus einem Kristall oder einem homogenen Schmelzgranulat wenigstens eines - vorzugsweise leicht, bzw. schnell löslichen - Kohlehydrates besteht, und dass 5 bis 15, insbesondere etwa 10% des Wirkstoffes (auf Trägerkorn bezogen) - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - direkt in die Oberfläche jedes Kornes eingebettet, oder 10 bis 50, insbesondere etwa 20 bis 30 Gewichtsprozent (auf Trägerkorn bezogen) des Wirkstoffes - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - mit Hilfe einer Bindemittelschicht an der Oberfläche jedes Kornes verankert sind.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff eine schleimhautreizende Substanz aus der Gruppe der Profene - unter Ausschluss von Ibuprofen - ist, wobei die Profen-Partikel mit einem Ueberzug aus Fumarsäure und wenigstens einem Pseudokolloid, insbesondere Xanthan und/oder Maltodextrin, umhüllt sind.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Brausemischung enthält, die vorzugsweise Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindeschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist.

4. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, für wasserempfindliche Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff, insbesondere Amoxicillintrihydrat, mit Hilfe einer aus Fett, insbesondere aus gehärtetem Rhizinusöl - und einem Emulgator bestehenden Bindemittelschicht an dem Trägerkorn verankert ist.
5. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mindestens ein Antibiotikum, insbesondere Ampicillin, Erythromycin und/oder Amoxicillin ist.
6. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff, insbesondere Tryptophan, in hoher Dosierung, insbesondere von mindestens 0.5 g pro Gabe, vorliegt.
7. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff, insbesondere Carbocistein, Acelastin und/oder ein Vitamin, in wässriger Suspension instabil ist.
8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche jedes Trägerkornes - vorzugsweise in einer Vakuummischtrommel - mit einem Lösungsmittel, insbesondere Wasser benetzt wird, worauf gegebenenfalls eine teilweise Antrocknung der Kornoberfläche erfolgt, und dass anschliessend der mikronisierte Wirkstoff eingetragen und unter Mischen auf der Kornoberfläche verankert wird, worauf das entstandene Granulat fertig getrocknet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Lösungsmittel ein oder mehrere der folgenden Substanzen gelöst oder suspendiert sind: ein niedriger Alkohol, ein oder mehrere Bindemittel, Schutzkolloide, Farbstoffe und/oder Aromen oder dergleichen Hilfs- oder Zusatzstoffe.
10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Trägerkorn in einem beheizten Vakuummischer mit einer Schmelze aus Fett überzogen wird, die vorzugsweise einen Emulgator enthält, worauf - gegebenenfalls nach teilweiser Abkühlung - der Wirkstoff zugesetzt und unter Mischen an der Kornoberfläche verankert wird, und dass schliesslich die Masse abgekühlt und ausgetragen wird.

GEANDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 30 April 1986 (30.04.86) eingegangen;
ursprüngliche Ansprüche 1-10 durch neue Ansprüche 1-10 ersetzt (3 Seiten)]

1. Wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere einen unlöslichen oder schwer, bzw. langsam löslichen Wirkstoff (unter Ausschluss von Ibuprofen) enthaltende Zubereitung, die wenigstens ein körniges Trägermaterial aus Kohlehydrat und eine das Trägermaterial umhüllende, andere Mischungsbestandteile enthaltende Schicht aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass 5 bis 15, insbesondere etwa 10% des Wirkstoffes (auf Trägerkorn bezogen) - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - direkt in die Oberfläche jedes Kornes eingebettet, oder mehr als 20 Gewichtsprozent (auf Trägerkorn bezogen) des Wirkstoffes - und gegebenenfalls ein Sprengmittel - mit Hilfe einer Bindemittelschicht an der Oberfläche jedes Kornes verankert sind.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff eine schleimhautreizende Substanz aus der Gruppe der Profene - unter Ausschluss von Ibuprofen - ist, wobei die Profen-Partikel mit einem Ueberzug aus Fumarsäure und wenigstens einem Pseudokolloid, insbesondere Xanthan und/oder Maltodextrin, umhüllt sind.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Brausemischung enthält, die vorzugsweise Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindeschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist.

4. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, für wasserempfindliche Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff, insbesondere Amoxicillintrihydrat, mit Hilfe einer aus Fett, insbesondere aus gehärtetem Rhizinusöl - und einem Emulgator bestehenden Bindemittelschicht an dem Trägerkorn verankert ist.
5. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mindestens ein Antibiotikum, insbesondere Ampicillin, Erythromycin und/oder Amoxicillin ist.
6. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff, insbesondere Tryptophan, in hoher Dosierung, insbesondere von mindestens 0.5 g pro Gabe, vorliegt.
7. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff, insbesondere Carbocistein, Acelastin und/oder ein Vitamin, in wässriger Suspension instabil ist.
8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche jedes Trägerkornes unter Vakuum mit einem Lösungsmittel, insbesondere Wasser benetzt wird, worauf gegebenenfalls eine teilweise Antrocknung der Kornoberfläche erfolgt, und dass anschliessend der mikronisierte Wirkstoff eingetragen und unter Mischen auf der Kornoberfläche verankert wird, worauf das entstandene Granulat unter Vakuum fertig getrocknet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Lösungsmittel ein oder mehrere der folgenden Substanzen gelöst oder suspendiert sind: ein niedriger Alkohol, ein oder mehrere Bindemittel, Schutzkolloide, Farbstoffe und/oder Aromen oder dergleichen Hilfs- oder Zusatzstoffe.
10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Trägerkorn in einem beheizten Vakuummischer mit einer Schmelze aus Fett überzogen wird, die vorzugsweise einen Emulgator enthält, worauf - gegebenenfalls nach teilweiser Abkühlung - der Wirkstoff zugesetzt und unter Mischen an der Kornoberfläche verankert wird, und dass schliesslich die Masse abgekühlt und ausgetragen wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 85/00585

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Int. Cl.⁴ : A 61 K 9/50</div>																	
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Minimum Documentation Searched †</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 30%;">Classification System</th> <th style="width: 70%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Int. Cl.⁴</td> <td style="vertical-align: middle;">A 61 K A 61 L</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ⁴	A 61 K A 61 L											
Classification System	Classification Symbols																
Int. Cl. ⁴	A 61 K A 61 L																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT * <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, †† with Indication, where appropriate, of the relevant passages †‡</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ‡‡</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>FR, A, 2336919 (BEECHAM) 29 July 1976, see page 1, line 25 - page 8, line 21; page 10, lines 8-15; claims 1-25</td> <td style="text-align: center;">1, 5, 8, 9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>AT, C, 368880 (GERGELY) 25 November 1982, see claims; cited in the application</td> <td style="text-align: center;">3, 8, 9 8, 9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P, Y</td> <td>FR, A, 2552308 (GERGELY) 29 March 1985, see claims & DE, A, 3434774; cited in the application</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Patents Abstracts of Japan, Section C, Vol 8, No. 34 (C-210)(1471), 15 February 1984, Tokyo, (JP) & JP, A, 5882067-(OTA SEIYAKU K.K.) 18 November 1983</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of Document, †† with Indication, where appropriate, of the relevant passages †‡	Relevant to Claim No. ‡‡	X	FR, A, 2336919 (BEECHAM) 29 July 1976, see page 1, line 25 - page 8, line 21; page 10, lines 8-15; claims 1-25	1, 5, 8, 9	Y	AT, C, 368880 (GERGELY) 25 November 1982, see claims; cited in the application	3, 8, 9 8, 9	P, Y	FR, A, 2552308 (GERGELY) 29 March 1985, see claims & DE, A, 3434774; cited in the application	3	A	Patents Abstracts of Japan, Section C, Vol 8, No. 34 (C-210)(1471), 15 February 1984, Tokyo, (JP) & JP, A, 5882067-(OTA SEIYAKU K.K.) 18 November 1983	2
Category *	Citation of Document, †† with Indication, where appropriate, of the relevant passages †‡	Relevant to Claim No. ‡‡															
X	FR, A, 2336919 (BEECHAM) 29 July 1976, see page 1, line 25 - page 8, line 21; page 10, lines 8-15; claims 1-25	1, 5, 8, 9															
Y	AT, C, 368880 (GERGELY) 25 November 1982, see claims; cited in the application	3, 8, 9 8, 9															
P, Y	FR, A, 2552308 (GERGELY) 29 March 1985, see claims & DE, A, 3434774; cited in the application	3															
A	Patents Abstracts of Japan, Section C, Vol 8, No. 34 (C-210)(1471), 15 February 1984, Tokyo, (JP) & JP, A, 5882067-(OTA SEIYAKU K.K.) 18 November 1983	2															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: †‡</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">10 February 1986 (10.02.86)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">28 February 1986 (28.02.86)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">European Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">10 February 1986 (10.02.86)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">28 February 1986 (28.02.86)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">10 February 1986 (10.02.86)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">28 February 1986 (28.02.86)</div>																
International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer																

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00585 (SA 11300)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/02/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2336919	29/07/77	BE-A- 849632	20/06/77
		NL-A- 7614310	05/07/77
		DE-A- 2658309	14/07/77
		AU-A- 2103777	13/07/78
		JP-A- 52083916	13/07/77
		US-A- 4177254	04/12/79
		GB-A- 1561301	20/02/80
		CA-A- 1089364	11/11/80
		AU-B- 513446	04/12/80
		SE-A- 7614576	03/07/77
		SE-B- 432524	09/04/84
AT-C- 368880	25/11/82	None	
FR-A- 2552308	29/03/85	SE-A- 8404841	29/03/85
		GB-A- 2148117	30/05/85
		DE-A- 3434774	02/05/85
		JP-A- 60092378	23/05/85

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 85/00585

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. A 61 K 9/50																							
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 2px 0;"> Recherchierter Mindestprüfstoff⁷ </div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Klassifikationssystem</th> <th style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Klassifikationssymbole</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Int. Cl. 4</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> A 61 K A 61 L </td> </tr> </table> <p style="font-size: small; text-align: center; margin-top: 5px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. 4	A 61 K A 61 L																	
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																						
Int. Cl. 4	A 61 K A 61 L																						
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 10%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Art*</th> <th style="width: 70%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">X</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">FR, A, 2336919 (BEECHAM) 29. Juli 1976, siehe Seite 1, Zeile 25 - Seite 8, Zeile 21; Seite 10, Zeilen 8-15; Patentansprüche 1-25</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">1, 5, 8, 9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">--</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">3, 8, 9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">AT, C, 368880 (GERGELY) 25. November 1982, siehe Patentansprüche (in der Anmeldung ange- führt)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">8, 9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">--</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">P, YFR</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">A, 2552308 (GERGELY) 29. März 1985, - siehe Patentansprüche & DE, A, 3434774 (in der Anmeldung angeführt)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">3</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Patents Abstracts of Japan, Sektion C, Band 8, Nr. 34 (C-210) (1471), 15. Februar 1984, Tokyo, (JP) & JP, A, 5882067 (OOTA SEIYAKU K.K.) 18. November 1983</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 2px;">2</td> </tr> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	FR, A, 2336919 (BEECHAM) 29. Juli 1976, siehe Seite 1, Zeile 25 - Seite 8, Zeile 21; Seite 10, Zeilen 8-15; Patentansprüche 1-25	1, 5, 8, 9	Y	--	3, 8, 9	Y	AT, C, 368880 (GERGELY) 25. November 1982, siehe Patentansprüche (in der Anmeldung ange- führt)	8, 9		--		P, YFR	A, 2552308 (GERGELY) 29. März 1985, - siehe Patentansprüche & DE, A, 3434774 (in der Anmeldung angeführt)	3	A	Patents Abstracts of Japan, Sektion C, Band 8, Nr. 34 (C-210) (1471), 15. Februar 1984, Tokyo, (JP) & JP, A, 5882067 (OOTA SEIYAKU K.K.) 18. November 1983	2
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³																					
X	FR, A, 2336919 (BEECHAM) 29. Juli 1976, siehe Seite 1, Zeile 25 - Seite 8, Zeile 21; Seite 10, Zeilen 8-15; Patentansprüche 1-25	1, 5, 8, 9																					
Y	--	3, 8, 9																					
Y	AT, C, 368880 (GERGELY) 25. November 1982, siehe Patentansprüche (in der Anmeldung ange- führt)	8, 9																					
	--																						
P, YFR	A, 2552308 (GERGELY) 29. März 1985, - siehe Patentansprüche & DE, A, 3434774 (in der Anmeldung angeführt)	3																					
A	Patents Abstracts of Japan, Sektion C, Band 8, Nr. 34 (C-210) (1471), 15. Februar 1984, Tokyo, (JP) & JP, A, 5882067 (OOTA SEIYAKU K.K.) 18. November 1983	2																					
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>																							
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 2px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. Februar 1986 </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 2px;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28 FEB. 1986 </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">M. VAN HUL </div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. Februar 1986	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28 FEB. 1986	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">M. VAN HUL </div>																	
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. Februar 1986	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28 FEB. 1986																						
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">M. VAN HUL </div>																						

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00585 (SA 11300)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/02/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2336919	29/07/77	BE-A- 849632	20/06/77
		NL-A- 7614310	05/07/77
		DE-A- 2658309	14/07/77
		AU-A- 2103777	13/07/78
		JP-A- 52083916	13/07/77
		US-A- 4177254	04/12/79
		GB-A- 1561301	20/02/80
		CA-A- 1089364	11/11/80
		AU-B- 513446	04/12/80
		SE-A- 7614576	03/07/77
		SE-B- 432524	09/04/84
AT-C- 368880	25/11/82	Keine	
FR-A- 2552308	29/03/85	SE-A- 8404841	29/03/85
		GB-A- 2148117	30/05/85
		DE-A- 3434774	02/05/85
		JP-A- 60092378	23/05/85

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82